



4

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Pat ntschrift
⑩ DE 38 29 398 C 2

⑤ Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/44
A 61 K 31/13

⑳ Aktenzeichen: P 38 29 398.6-41
㉔ Anmeldetag: 30. 8. 88
㉔ Offenlegungstag: 8. 3. 90
㉔ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 8. 10. 92

DE 38 29 398 C 2

Inn rhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉔ Patentinhaber:

Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co, 7958
Laupheim, DE

㉔ Vertreter:

Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem.
Dr.jur. Dr.rer.nat.; Marx, L., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

㉔ Erfinder:

Nandi, Kumaresh, Dipl.-Chem. Dr., 7958 Laupheim,
DE; Fischer, Helga, 7938 Oberdischingen, DE;
Herrmann, Wilfrid, Dr., 7958 Laupheim, DE; Köhne,
Hans, Dipl.-Chem. Dr., 7959 Obersulmtingen, DE;
Lahr, Wolfgang, 1000 Berlin, DE; Schmersahl, Hein
Uwe, Dr., 6477 Limeshain, DE; Walch, Hatto, Dr.,
7958 Laupheim, DE

㉔ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE-PS 28 22 882
DE-OS 36 10 037
DE-OS 34 19 130

㉔ Fixe Arzneimittelkombination mit verzögerter Freisetzung

DE 38 29 398 C 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine fixe Arzneimittelkombination, enthaltend Nifedipin und Metoprolol, aus der beide Wirkstoffe gemeinsam zeitlich verzögert (retardiert) freigesetzt werden.

Nifedipin ist eine in Wasser praktisch unlösliche Substanz (The Merck Index, 9. Edition, 1976), während Metoprolol als pharmazeutisch bevorzugt verwendetes Tartrat in Wasser sehr leicht löslich ist (Arzneistoffprofile, 2. Ergänzungslieferung, November 1983).

Nifedipin wird in der Pharmazie als Kalziumantagonist, Metoprolol als Beta-1-selektiver Betablocker verwendet; beide Substanzen werden bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere des Bluthochdruckes, nebeneinander verordnet, ohne daß es bisher möglich war, mittels einer fixen Kombination die Therapie einfacher und sicherer zu gestalten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine fixe Arzneimittelkombination in Form einer festen Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, aus der die beiden Wirkstoffe Nifedipin und Metoprolol gemeinsam und zeitlich verzögert (retardiert) freigesetzt werden. Dies ist aus pharmakokinetischer Sicht sinnvoll, da beide Substanzen über eine kurze Plasmahalbwertszeit verfügen. Diese beträgt für Nifedipin etwa 2 bis 4 Stunden und für Metoprolol etwa 3 bis 4 Stunden. Substanzen mit kurzer Plasmahalbwertszeit werden aus dem Organismus entsprechend schnell ausgeschieden, so daß mehrmals täglich die notwendige Arzneistoffdosis verabreicht werden muß, um therapeutisch wirksame Blutspiegel zu erzeugen. Eine Retardierung ist wünschenswert, um die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme soweit zu verringern, daß im günstigsten Fall nur einmal pro Tag appliziert werden muß.

Die gemeinsame Retardierung des praktisch wasserunlöslichen Nifedipins gemeinsam mit dem gut wasserlöslichen Metoprolol ist nicht bekannt und da ihre unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften gegenläufig sind, erscheinen sie nicht geeignet, zu einer fixen Kombination vereinigt zu werden.

In der DE-OS 34 19 130 wird ein festes Kombinationspräparat mit verbesserter Bioverfügbarkeit beschrieben, enthaltend Nifedipin und einen Betablocker in bestimmten Gewichtsteilen. Dieser Stand der Technik vermittelt die Lehre, daß es als überraschend anzusehen ist, durch gemeinsame Granulation von Nifedipin mit einem der dort genannten Betablocker wie Acebutolol, Atenolol, Nadolol, Propranolol, Pindolol oder Timolol, (vgl. Seite 3, Absatz 4), eine signifikante Erhöhung der Freisetzung und damit eine signifikante Verbesserung der Bioverfügbarkeit für Nifedipin zu erreichen (vgl. Seite 5, Absatz 3). Dieser Sachverhalt wird in Tabelle 1 anhand von Beispiel 1 dargestellt.

Aufgabenstellung und -lösung der DE-OS 34 19 130 sind folglich darin zu sehen, die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Freisetzungsgeschwindigkeit des Nifedipins zu erhöhen, also im Vergleich zur vorliegenden Erfindung den gegenteiligen Effekt zu erzielen.

In der DE-OS 36 10 037 wird ein Kombinationspräparat enthaltend Nifedipin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und einen Betablocker, nämlich Mepindolol, beide in bestimmten Gewichtsteilen, beschrieben. Nach der dort vermittelten Lehre werden jeweils getrennt, Mepindolol und Nifedipin mit an sich bekannten Hilfsstoffen granuliert und die gegebenenfalls überzogenen Granulate in Hartgelatine-Kapseln abgefüllt. Mepindolol liegt dabei unretardiert vor. Zur Retardierung des

Nifedipins wird die autoretardierende Eigenschaft der an sich unlöslichen Substanz durch Auswahl bestimmter Korngrößen genutzt, ein Effekt, der aus der DE-OS 30 33 919 seit langem bekannt ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft dagegen eine fixe Arzneimittelkombination in Form einer festen Darreichungsform, in der das praktisch unlösliche Nifedipin und das gut lösliche Metoprolol bzw. ein Salz davon, zusammen vorliegen, beispielsweise als Tablette, überzogene Tablette, Mehrschichtentablette, Manteltablette oder in gemeinsam granulierter Form als Granulat, wobei Nifedipin in Dosen von 5 bis 240 mg, vorzugsweise 10 bis 120 mg, und Metoprolol in Dosen von 20 bis 400 mg, vorzugsweise 30 bis 250 mg, enthalten sind und beide Wirkstoffe zeitlich verzögert, also retardiert, freigesetzt werden.

Unter Retardierung wird im Sinne der vorliegenden Erfindung die gemeinsame Freisetzung über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden, vorzugsweise mehr als 6 Stunden verstanden. Unter fixer Arzneimittelkombination ist das räumliche, untrennbare Nebeneinanderliegen beider Wirkstoffe zu verstehen, beispielsweise nach gemeinsamer Granulierung oder Mischung zweier getrennt hergestellter Granulate mit anschließender Verpressung oder Herstellung von Preßlingen aus vorgenannten Granulaten zu Zweischichten- oder Mehrschichten- oder Manteltabletten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß Nifedipin in nicht kristallinem Zustand, Metoprolol jedoch in kristallinem Zustand vorliegt und als Matrix Stearylalkohol allein und/oder Acrylharze verwendet wird. Das Freisetzungsverhalten wird somit aus der Darreichungsform für beide Substanzen durch die verwendete Matrix bestimmt und nicht, wie beispielsweise aus den DE-OSen 36 10 073 und 30 33 919 bekannt, durch die Lösungsgeschwindigkeit der Substanzen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen fixen Arzneimittelkombination können darüber hinaus Gleit- und Schmiermittel, Zerfallsförderer und Fließregulierungsmittel sowie Überzugsmittel zur Umhüllung der Arzneiformen als Schutz gegen Feuchtigkeit, Licht, Luftsaurestoff oder zur Geschmacksverbesserung Verwendung finden.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besteht darin, daß auf die Verwendung von Füllstoffen, wie sie oft zur Verbesserung der Tablettiereigenschaft festerer Arzneiformen Verwendung finden, verzichtet werden kann, so daß die erfindungsgemäßen Formen hinsichtlich ihrer Abmessungen ausreichend klein sind und problemlos eingenommen werden können. Ebenso wird auf die Verwendung von Netzmitteln (Tensiden) verzichtet, im Gegensatz zu allen Ausführungsbeispielen des oben genannten Standes der Technik, bei dem Natriumlaurylsulfat und/oder Polysorbat zur Benetzung des stark lipophilen Nifedipins und zu dessen Löslichkeitsverbesserung verwendet werden.

Nachfolgend wird beispielhaft gezeigt, wie die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen zusammengesetzt sein können, um zu dem vorteilhaften Effekt der gemeinsamen, zeitlich verzögerten Freisetzung beider Wirkstoffe zu gelangen, im Vergleich zu einer reinen Mischung der beanspruchten Wirkstoffe.

Beispiel 1 (Vergleich)

Metoprololtartrat, crist.	50,0 g
Nifedipin, crist.	10,0 g

Beide kristallinen Wirkstoffe wurden miteinander gemischt und die homogene Mischung in Hartgelatinekap-seln (Größe 3 zu 60 mg) abgefüllt.

Beispiel 2

Nifedipin, crist.	10,0 g
Metoprololtartrat, crist.	50,0 g
Polyethylenglykol (Mittl. Mol.-Gewicht 6000)	110,0 g
Stearylalkohol	30,0 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25)	5,0 g
Hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®)	3,0 g
Natriumglykolat der Kartoffelstärke (Primojel)	10,0 g
Magnesiumstearat	2,0 g

Nifedipin wird in dem bei 70°C geschmolzenen Poly-ethylenglykol gelöst. Nach Zugabe von Stearylalkohol und Kollidon wird die praktisch klare Schmelze nach dem Erstarren auf eine obere Korngröße von 1,25 mm gebrochen. Das entstandene Granulat wird mit Metoprolol, Aerosil, Primojel und Magnesiumstearat ver-mischt. Die Mischung wird zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Gewicht von 220 mg verpreßt, in denen Nifedipin zu 10 mg und Metoprolol zu 50 mg pro Tablette vorliegt.

Beispiel 3a)

Nifedipin, crist.	66,0 g
Polyethylenglykol 600	762,0 g
Stearylalkohol	198,0 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25)	33,0 g

Beispiel 3b)

Metoprololtartrat, crist.	200,0 g
Eudragit® RS	180,0 g
Talkum	10,0 g
Ethanol	70,0 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25)	15,0 g
Stearinsäure	30,0 g

Gemäß Beispiel 2 wird aus Nifedipin, Polyethylenglykol, Stearylalkohol und Kollidon eine Schmelze herge-stellt, die nach dem Erstarren zu einem Granulat mit 1,25 mm Kornobergrenze gebrochen wird.

Metoprolol, Eudragit und Talkum werden mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon und Stearinsäure in Et-hanol granuliert. Die feuchte Mischung wird getrocknet und auf 1,25 mm gebrochen.

962,7 g Granulat aus 3a) wird mit dem Granulat aus 3b) unter zusätzlicher Verwendung von Magnesiumstearat und Aerosil® 972 vermischt. Die Mischung wird zu Tabletten verpreßt. Die fixe Kombination enthält 30 mg Nifedipin und 100 mg Metoprolol pro Tablette.

Beispiel 4

Granulat gemäß Beispiel 3a) wird mit 11 g Magne-siumstearat und 11 g Aerosil® R 972 vermischt.

Granulat gemäß Beispiel 3b) wird mit 15 g Magne-siumstearat, 10 g Talkum und 8 g Aerosil® R 972 ver-

mischt.

Über eine 2stufige Verpressung werden Zweischicht-tabletten gepreßt. Die fixe Kombination enthält 30 mg Nifedipin und 100 mg Metoprolol pro Tablette.

Die Tabletten nach Beispiel 2 bis 4 können ohne Um-hüllung verwendet oder wahlweise mit einem magen-saftlöslichen oder magensaftresistenten Überzug verse-hen werden, unter Verwendung an sich bekannter Hüll-stoffe wie Zucker, Acrylharz, Celluloseacetatphthalat, Cellulosederivate, wobei zusätzlich Pigmente und Farb-stoffe eingearbeitet werden können.

Das Freisetzungsverhalten der beiden Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen Formen wurde im Vergleich zur reinen Mischung geprüft (Tabelle 1). Es zeigt sich, daß überraschend beide Wirkstoffe über einen Zeit-raum von mindestens 3 Stunden bis mehr als 6 Stunden retardiert freigesetzt werden.

Tabelle 1

Freisetzung in Prozent (kumuliert)

	Zeit (h)			
	1 h	3 h	5 h	7 h
Beispiel 1 (Vergleich)				
Nifedipin	46,7			
Metoprolol	103,0			
Beispiel 2				
Nifedipin	36,9	81,7	97,4	
Metoprolol	77,7	105,0	105,0	
Beispiel 3				
Nifedipin	45,0	86,0	101,0	
Metoprolol	21,0	61,7	78,3	86,4
Beispiel 4				
Nifedipin	34,6	71,4	87,2	95,7
Metoprolol	38,6	68,7	85,5	99,0

Patentansprüche

1. Fixe Arzneimittelkombination, enthaltend Nife-dipin und Metoprolol oder eines ihrer pharmazeu-tisch verträglichen Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß Nifedipin in nichtkristalliner Form und Metoprolol in kristalliner Form vorliegen und als Matrix Stearylalkohol allein und/oder Acrylharze verwendet werden.

2. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1, da-durch gekennzeichnet, daß Nifedipin in einer Men-ge von 5 bis 240 mg, vorzugsweise 10 bis 120 mg enthalten ist und Metoprolol in einer Menge von 20 bis 400 mg, vorzugsweise 30 bis 250 mg enthalten ist.